

## ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННОГО ПРЕДРАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.И. Трушина, Е.Г. Новикова

*Московский научно-исследовательский онкологический институт им П.А. Герцена  
Минздравсоцразвития России  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, e-mail: o.trushina@mail.ru*

Проанализированы результаты противоопухолевой и противовирусной эффективности фотодинамической терапии у 25 женщин с дисплазией II ст. шейки матки, у 120 пациенток – с дисплазией III ст. и у 50 больных – с carcinoma in situ. У 204 (88,6 %) женщин установлена инфицированность высокоонкогенными генотипами ВПЧ. Идентификация ВПЧ выполнялась методом полимеразной цепной реакции. Фотодинамическая терапия шейки матки проведена с фотосенсибилизаторами Фотосенс, Фотогем. В группе женщин с дисплазией III ст. полная регрессия достигнута у 111 (92,5 %) пациенток, частичная регрессия до умеренной дисплазии – у 3 (2,5 %) женщин, стабилизация процесса – у 4 (3,3 %) и прогрессирование до интраэпителиального рака – у 2 (1,7 %) больных. Полная регрессия очагов carcinoma in situ установлена в 42 (84 %) наблюдениях, частичная регрессия до тяжелой дисплазии – в 3 (2,5 %), стабилизация процесса – в 3 (2,5 %) и прогрессирование до микроинвазивного рака шейки матки – в 2 (3 %) случаях. Противовирусный эффект ФДТ достигнут в 94,5 % клинических наблюдений. Следовательно, ФДТ обладает не только противоопухолевым, но и выраженным противовирусным эффектом.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, шейка матки, вирус-ассоциированные изменения, предрак.

### POTENTIALS OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SECONDARY PREVENTION OF VIRUS-ASSOCIATED PRECANCEROUS CERVICAL LESIONS

O.E. Trushina, E.G. Novikova  
*P.A. Gertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow  
The 2-nd Botkinsky pr., 3, Moscow-125284, e-mail: o.trushina@mail.ru*

Results of antitumor and antiviral effects of photodynamic therapy were analyzed in 25 women with moderate cervical dysplasia (CIN II), 120 patients with severe dysplasia (CIN III) and in 50 patients with carcinoma in situ. HPV types were identified using polymerase chain reaction (PCR) Photodynamic therapy of the cervix was administered using FOTOSENSE and Photogem photosensitizers. In patients with CIN III, complete regression was achieved in 11 (92,5 %) patients, partial regression to moderate dysplasia in 3 (2,5 %) patients, stable disease in 4 (3,3 %) and progression to intraepithelial cancer in 2 (1,7 %) patients. Complete regression of carcinoma in situ was observed in 42 (84 %) patients, partial regression to severe dysplasia in 3 (2,5 %) patients, stable disease in 3 (2,5 %) patients and progression to micro-invasive cervical cancer in 2 (3 %) cases. Antiviral effect of photodynamic therapy was achieved in 94,5 % of cases. Thus, photodynamic therapy has not only antitumor but also detectable antiviral effects.

Key words: photodynamic therapy, uterine cervix, virus-associated cervical lesions, precancer.

Рак шейки матки (РШМ), несмотря на наличие сформировавшихся классических подходов в профилактике, диагностике и лечении, продолжает занимать в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы одну из лидирующих позиций. Об актуальности данной проблемы свидетельствует второе место среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин и пятое – в структуре онкологических заболеваний (Роговская С.И., 2005; Новикова Е.Г. и др., 2006).

В России заболеваемость злокачественными опухолями шейки матки не имеет тенденции к снижению. В 2009 г. показатель заболеваемости составил 18,82 %, что на 3,1 % больше по сравнению с 1999 г. По-прежнему остается высоким удельный вес запущенных стадий и первогодичной смертности, нарастает частота быстро прогрессирующих форм. За последние 10 лет зарегистрировано увеличение практически вдвое числа заболевших женщин в возрасте от 20 до 40 лет (41,21 %). Особенно заметный

рост наблюдается в группе женщин моложе 29 лет, где прирост этого показателя за прошедшее десятилетие составил около 15 % (Чиссов В.И. и др., 2010). Факт увеличения числа заболевших женщин с тенденцией к омоложению болезни является весьма тревожным, так как этот контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть населения, но и активную в социальном отношении группу (Кулаков В.И. и др., 2007).

Неуклонный рост числа женщин со злокачественными новообразованиями шейки матки с тенденцией к омоложению болезни свидетельствует об актуальности проблемы изучения факторов, ускоряющих опухолевую трансформацию и определяющих агрессивность процесса. В успешной реализации этих задач важная роль отводится этиологическому фактору цервикального канцерогенеза – вирусу папилломы человека (ВПЧ), ДНК которого обнаруживается в 99,7 % случаев РШМ (zur Hausen H., 1996; Boyle P. et al., 2003). Папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека расценивается как наиболее частый вид инфекции, передаваемый половым путем, с которой встречаются более 70 % сексуально активных женщин и мужчин. В мире за последние десятилетия количество инфицированных ВПЧ увеличилось более чем в 10 раз, и, по эпидемиологическим оценкам, это 9–13 % населения, или 630 млн человек (Евстигнеева Л.А. и др., 2007; Вергейчик Г.И. и др., 2010).

Начальными этапами развития РШМ в большинстве случаев являются цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN), рассматриваемые целым рядом зарубежных и отечественных авторов как ВПЧ-ассоциированные заболевания (Кулаков В.И. и др., 2007; Waggoner S., 2003). Вероятность развития последних у женщин с персистирующей инфекцией ВПЧ высокого онкориска по сравнению с не зараженной ВПЧ популяцией в среднем возрастает более чем в 300 раз (Booy J. et al., 2002). Если сегодня не предпринимать профилактических и лечебных мер, то каждый случай плоскоклеточного рака через несколько лет будет ассоциирован с ВПЧ (Козаченко А.В., 2006), а после 2050 г. – ежегодно в мире РШМ будет заболеть 1 млн женщин (Morgan J. et al., 2001).

Эти данные с большей убедительностью показывают первостепенное значение поиска, разработки и внедрения новых патогенетически обоснованных подходов к лечению ВПЧ-ассоциированных поражений цервикального эпителия, своевременное проведение которых может сделать РШМ теоретически предотвращаемой опухолью. Решение этих задач стало возможным вследствие все большего применения в клинической онкологии новых достижений в области химии, биологии и квантовой физики. Среди них особое место занимает фотодинамическая терапия (ФДТ) (Dougherty T.J. et al., 1998; Huang Z.A. et al., 2005).

Механизм ФДТ довольно сложный и основан на деструкции злокачественных новообразований в результате возникновения ряда фотохимических реакций с генерацией синглетного кислорода, повреждающего мембраны и органеллы опухолевых клеток при взаимодействии лазерного излучения определенной длины волны и опухолетропного фотосенсибилизатора (Cothren R. et al., 1990). Основными мишенями ФДТ являются опухолевые клетки (митохондрии, лизосомы, плазматическая мембрана), микрососудистая сеть опухоли и окружающей стромы, а также инфильтрирующие опухоль клеточные элементы иммунной системы организма. Эффекты ФДТ воздействия на эти мишени могут потенцировать друг друга, вызывая в опухоли и организме онкологического больного многообразные ответные реакции (Morgan J. et al., 2001; Oleinick N.L. et al., 2002).

Возможности ФДТ в лечении заболеваний шейки матки стали изучаться с 90-х годов прошлого столетия (Monk A. et al., 1997; Yamaguchi S. et al., 2005; Soergel D. et al., 2006). Эти исследования немногочисленны и многие вопросы, связанные с разработкой методологических аспектов ФДТ вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки, оценкой противоопухолевой и противовирусной эффективности метода и определением перспектив развития этого нового направления в органосохраняющем лечении цервикальной патологии, требуют дальнейшего изучения.

#### **Материал и методы**

В основу исследований положен сравнительный анализ результатов ФДТ у 195 женщин

Таблица 1

**Локализация предопухолевых и начальных опухолевых изменений в шейке матки**

| Группы больных            | Экзоцервикс | Экзо-эндоцервикс | Эндоцервикс |
|---------------------------|-------------|------------------|-------------|
| Дисплазия II ст. (n=25)   | 13 (52 %)   | 7 (28 %)         | 5 (20 %)    |
| Дисплазия III ст. (n=120) | 63 (52,5 %) | 30 (25 %)        | 27 (22,5 %) |
| Carcinoma in situ (n=50)  | 33 (66 %)   | 9 (18 %)         | 8 (16 %)    |

Таблица 2

**Распределение вирус-позитивных и вирус-негативных больных с предопухолевыми и начальными опухолевыми изменениями в шейке матки**

| Группы больных            | ВПЧ «+»      | ВПЧ «-»     |
|---------------------------|--------------|-------------|
| Дисплазия II ст. (n=25)   | 25 (100 %)   | -           |
| Дисплазия III ст. (n=120) | 103 (85,8 %) | 17 (14,2 %) |
| Carcinoma in situ (n=50)  | 41 (82 %)    | 9 (18 %)    |

от 22 до 72 лет, 2/3 из которых находились в репродуктивном возрасте. При морфологическом исследовании соскобов из цервикального канала и биоптатов шейки матки у 25 женщин диагностирована дисплазия II ст., у 120 пациенток – дисплазия III ст., у 50 больных – carcinoma in situ.

Наиболее часто предопухолевые и начальные опухолевые изменения в цервикальном эпителии были локализованы в экзоцервиксе – в 52, 52,5 и 66 % случаев соответственно. У пациенток с дисплазией II ст. патологический эпителий обнаружен в 28 % клинических наблюдениях в экзо-эндоцервиксе и в 20 % случаев – в эндоцервиксе. При дисплазии III ст. поражение экзо-эндоцервикса выявлено в 25 % и эндоцервикса – в 22,5 % наблюдений. Поражения экзо-эндоцервикса и эндоцервикса у больных с carcinoma in situ выявлены в 18 % и 16 % случаев соответственно (табл. 1).

У 204 (88,6 %) женщин из 230 установлена инфицированность высокоонкогенными генотипами ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56). Идентификация ВПЧ выполнялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). У пациенток с дисплазией II ст. ВПЧ идентифицирован во всех клинических наблюдениях, с дисплазией III ст. и carcinoma in situ – в 85,8 % и 82 % случаях соответственно (табл. 2). Чаше предопухолевая и опухолевая трансформация эпителия шейки матки была ассоциирована с 16 типом ВПЧ (68,9 %). Установлено, что следующим штаммом вируса по частоте встречаемости был 18 тип (15,4 %). Следует отметить, что получен-

ные данные частоты распространенности этих типов ВПЧ совпадают с широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями, в которых установлена ведущая роль в цервикальном канцерогенезе 16 и 18 типов ВПЧ.

Фотодинамическая терапия шейки матки в качестве самостоятельного метода лечения с препаратами Фотогем и Фотосенс проведена 25 пациенткам с дисплазией II ст., 120 больным с дисплазией III ст. и 50 женщинам с carcinoma in situ. Критериями для исключения из лечения являлись: рак шейки матки IA1 ст., воспалительные заболевания гениталий с подострым и острым течением, выраженная деформация шейки матки, стеноз цервикального канала, сопутствующие заболевания печени, сопровождающиеся повышением активности трансаминаз.

Фотогем (2,5–3,0 мг/кг) и Фотосенс (0,3 мг/кг) вводили внутривенно в условиях полутемного помещения, соответственно за 48 ч и 24 ч до лазерного облучения. Фотодинамическое воздействие осуществляли с использованием диодного лазера малогабаритного АДХ/2,5-0,1 – «Кристалл» (Россия) с длиной волны 630 нм в первом случае и 675 нм – во втором. Независимо от локализации патологических изменений в шейке матки ФДТ выполнялась как на всем протяжении цервикального канала, так и всей площади влажной порции шейки матки, используя полипозиционную методику лазерного воздействия. Плотность энергии лазерного излучения составляла 100–200 Дж/см<sup>2</sup>, мощность – 150–250 мВт/см<sup>2</sup>.

Таблица 3

**Оценка эффективности ФДТ по критериям ВОЗ**

| Группы больных            | Полная регрессия | Частичная регрессия | Стабилизация | Прогрессирование |
|---------------------------|------------------|---------------------|--------------|------------------|
| Дисплазия II ст. (n=25)   | 25 (100 %)       | -                   | -            | -                |
| Дисплазия III ст. (n=120) | 111 (92,5 %)     | 3 (2,5 %)           | 4 (3,3 %)    | 2 (1,7 %)        |
| Carcinoma in situ (n=32)  | 42 (84 %)        | 3 (6 %)             | 3 (6 %)      | 2 (3 %)          |

Таблица 4

**Сравнительный анализ результатов ФДТ в зависимости от локализации цервикальных поражений**

| Результаты лечения  | Экзоцервикс |              |             | Экзо-эндоцервикс |              |            | Эндоцервикс |              |            |
|---------------------|-------------|--------------|-------------|------------------|--------------|------------|-------------|--------------|------------|
|                     | Д II (n=13) | Д III (n=63) | CIS (n=32)  | Д II (n=7)       | Д III (n=30) | CIS (n=9)  | Д II (n=5)  | Д III (n=27) | CIS (n=8)  |
| Полная регрессия    | 13 (100 %)  | 61 (96,8 %)  | 31 (96,8 %) | 7 (100 %)        | 27 (90 %)    | 6 (66,6 %) | 5 (100 %)   | 23 (85,1 %)  | 5 (62,5 %) |
| Частичная регрессия | -           | 1 (1,6 %)    | 1 (3,2 %)   | -                | 2 (6,6 %)    | 1 (11,1 %) | -           | -            | -          |
| Стабилизация        | -           | 1 (1,6 %)    | -           | -                | 1 (3,4 %)    | 1 (11,1 %) | -           | 2 (7,4 %)    | 2 (25 %)   |
| Прогрессирование    | -           | -            | -           | -                | -            | 1 (11,1 %) | -           | 2 (7,4 %)    | 1 (12,5 %) |

Противоопухолевая и противовирусная эффективность ФДТ оценивалась на основании диагностического алгоритма, включающего кольпоскопическое, цитологическое и вирусологическое исследования каждые 3 мес, и углубленного обследования шейки матки через один год после лечения – цервикоскопия с кюретажем цервикального канала и по необходимости – биопсия шейки матки. Сроки наблюдения составили 9 лет.

**Результаты лечения**

В группе женщин с умеренной дисплазией положительный эффект лечения отмечен во всех клинических наблюдениях независимо от локализации патологических изменений. В группе женщин с дисплазией III ст. полная регрессия достигнута у 111 (92,5 %) пациенток, частичная регрессия до умеренной дисплазии – у 3 (2,5 %) женщин, стабилизация процесса и прогрессирование до интраэпителиального рака – у 4 (3,3 %) и 2 (1,7 %) больных соответственно. Полная регрессия очагов carcinoma in situ установлена в 42 (84 %) наблюдениях,

частичная регрессия до тяжелой дисплазии – в 3 (2,5 %), стабилизация процесса – в 3 (6 %) и прогрессирование до микроинвазивного РШМ – в 2 (3 %) случаях (табл. 3).

Сопоставление результатов лечения с локализацией очагов дисплазии II ст. показало независимость этих показателей друг от друга в достижении положительного эффекта лечения. Сравнительный анализ эффективности фотодинамического воздействия в зависимости от локализации патологических изменений в шейке матки показал полную регрессию очагов дисплазии III ст. в 96,8 % наблюдений с поражением экзоцервикса, в 90 % случаев – экзо-эндоцервикса и в 85,1 – с поражением эндоцервикса. Частичная регрессия установлена у 1,6 % пациенток при локализации предраковых изменений эпителия в экзоцервиксе и в 6,6 % случаев – экзо-эндоцервиксе. Стабилизация процесса имела место в 1,6 % наблюдений с расположением выраженных диспластических изменений в экзоцервиксе, в 3,4 % – в экзо-эндоцервиксе и в 7,4 % – в

эндоцервиксе. Прогрессирование процесса до интраэпителиального рака зарегистрировано у 7,4 % женщин с локализацией цервикальных изменений в эндоцервиксе.

В группе клинических наблюдений очаги с *carcinoma in situ* чаще наступала полная регрессия при локализации начальных опухолевых изменений в экзоцервиксе (96,8 %), реже – в эндоцервиксе (62,5 %). Частичная регрессия до дисплазии тяжелой степени установлена по одному случаю расположения атипического эпителия в экзоцервиксе (3,2 %) и в экзо-эндоцервиксе (11,1 %). Стабилизация процесса рака имела место в 11,1 % наблюдений с поражением экзо-эндоцервикса и в 25 % – эндоцервикса. Прогрессирование *carcinoma in situ* в микроинвазивный рак отмечено у 11,1 % женщин с локализацией опухолевых изменений в экзо-эндоцервиксе и у 12,5 % пациенток – в эндоцервиксе (табл. 4).

Наиболее значимым критерием эффективности органосохраняющего подхода является реализация репродуктивной функции. Беременность наступила у 10 женщин с дисплазией II ст., у 28 пациенток с дисплазией III ст. и в 4 случаях с начальной формой РШМ. Беременность протекала без осложнений, и роды произошли в срок в 31 (96,8 %) наблюдении. По акушерским показаниям (рубец на матке, слабость родовой деятельности, крупный плод, полное предлежание плаценты, миопия высокой степени) 12 (38,7 %) беременным выполнено кесарево сечение, у остальных – 19 (61,3 %) роды произошли естественным путем. Оценка плодов по шкале Апгар была не ниже 7–8 баллов. В настоящее время беременность продолжается у 7 женщин. В двух клинических наблюдениях осуществлен искусственный аборт по желанию пациентки и в одном произошел самопроизвольный выкидыш на малом сроке беременности.

С точки зрения возможной значимости ФДТ шейки матки для последующего переноса опыта в клиническую практику важно подчеркнуть следующие аспекты полученных результатов:

- фотодинамическая терапия предрака и начального рака шейки матки с отечественными фотосенсибилизаторами является «минимальным вариантом» органосберегающего лечения с воздействием не только на патологический

эпителий, но и на этиологический фактор канцерогенеза шейки матки, что позволяет не только излечить пациентку, но и способствует полноценной медицинской и социальной реабилитации женщины. Результаты длительного мониторинга больных с умеренной и тяжелой дисплазией и *carcinoma in situ* шейки матки свидетельствуют об адекватности методики ФДТ, выбранных режимов лазерного воздействия и световой дозы. При локализации опухолевого процесса в цервикальном канале у женщин с неблагоприятными прогностическими факторами необходимо подходить избирательно к показаниям для ФДТ;

- ФДТ является альтернативным методом лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно у женщин в реализации репродуктивной функции;

- полученные результаты противовирусной эффективности ФДТ представляют огромный интерес в свете доказанной этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ. Более высокие показатели эрадикации онкогенных типов ПВИ по сравнению с терапевтическими, хирургическими и физическими методами воздействия на ВПЧ и отсутствие реинфекции на протяжении длительного периода наблюдения, по всей вероятности, можно объяснить селективным накоплением фотосенсибилизаторов в клетках, инфицированных ВПЧ, с последующим их прямым фототоксическим разрушением до базальных и парабазальных клеточных слоев, в которых происходит репликация вируса. Выраженный противовирусный эффект ФДТ также можно объяснить «точечным» воздействием на мультифокальные очаги вирусного поражения не только при клинической, но и субклинической и латентной формах ПВИ, что ведет к значительному снижению вероятности возникновения рецидивов папилломавирусной инфекции, сокращению продолжительности противовирусной терапии и значительному снижению экономических затрат по сравнению со стандартными терапевтическими подходами;

- ФДТ ведет к улучшению факторов прогноза в отношении течения предрака и начальных форм рака шейки матки. Очевидна взаимосвязь

между достижением полной регрессии патологических изменений шейки матки и эрадикацией ПВИ, что свидетельствует о профилактической направленности фотодинамического воздействия в отношении развития рецидивов заболевания;

- проведение эффективных противовирусных мероприятий у женщин перед планированием беременности является профилактикой осложненного течения беременности и развития у детей вирус-ассоциированных заболеваний

верхних дыхательных путей. Эти лечебные мероприятия ведут к оздоровлению нации и будущего поколения, что в настоящее время является одной из первоочередных задач общества;

- ФДТ можно рассматривать в качестве вторичной профилактики РШМ у вирус-позитивных женщин и использовать как самостоятельный метод лечения у этого контингента больных.

Поступила 28.04.11